

慢性腎臓病患者者における血中 オキシアルデヒド濃度と腎障害度および心血管疾患との関連について

著者	中山 恵輔
号	78
学位授与番号	2711
URL	http://hdl.handle.net/10097/45937

氏 名 (本籍)	なか 中	やま 山	けい 恵	すけ 輔
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 7 1 1 号			
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	慢性腎臓病患者における血中 α オキシアルデヒド 濃度と腎障害度および心血管疾患との関連について			

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授 伊 藤 貞 嘉	教授 菅 原	明	
	教授 宮 田 敏 男			

論文内容要旨

【背景】

メチルグリオキサル (Methylglyoxal : MG), グリオキサル (Glyoxal : GO), 3-デオキシグルコソン (3-Deoxyglucosone : 3DG) などの α オキソアルデヒドは, 細胞や組織に対する直接的な傷害性を有しており糖化蛋白の前駆物質である。これらは糖尿病や腎不全患者での合併症形成に関わることが示唆されているが, 濃度測定の難しさから過去の臨床研究は限られており, 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) 患者における血中濃度や心血管疾患との関連については不明であった。

【目的】

LC-TOF-MS (Liquid Chromatography-Time-of-Flight Mass Spectrometer : 液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析装置) を用いた α オキソアルデヒド測定系を確立し, CKD 患者での血漿濃度を明らかにし心血管疾患との関連性について検討する。

【方法】

o-フェニレンジアミンとの誘導体化反応によってできた反応生成物を LC-TOF-MS にて定量化することにより α オキソアルデヒドの濃度定量を行った。CKD ステージによって3群 (ステージ1-2群 : 糸球体濾過量 ≥ 60 ml/分/1.73m², ステージ3-5群 : 糸球体濾過量 < 60 ml/分/1.73m², ステージ5D群 : 維持透析患者群) に層別化した CKD 患者 99 人と健常対照者 19 人における血漿濃度を測定し, 心血管疾患 (Cardiovascular disease : CVD) の既往歴との関連を検討した。CKD 患者はさらに腎臓原疾患として糖尿病由来と非糖尿病由来に分けて解析した。

【結果】

本測定方法による MG, GO, 3DG の検出限界はそれぞれ 69, 75, 103 pmol/ml, 日内変動係数はそれぞれ 5.8, 3.3, 8.2% (n=5), 日間変動係数は 9.5, 6.6, 12.2% (n=5) であり, 臨床研究に応用可能な測定法と判断した。健常群, CKD ステージ1-2群, CKD ステージ3-5群, CKD ステージ5D群の血漿 MG 濃度はそれぞれ, 249 ± 17 , 265 ± 27 , 461 ± 188 , 922 ± 354 nM であり腎障害度の進行とともに血漿濃度が上昇していたは ($P < 0.001$: one way ANOVA)。血漿 GO 濃度もそれぞれ, 285 ± 59 , 339 ± 88 , 483 ± 172 , 1178 ± 309 nM ($P < 0.001$) と同様に上昇していた。一方 3DG 濃度は腎障害度との関連はみられなかったが, 糖尿病患者で有意に濃度が上昇していた。また CVD 既往歴のある患者群では既往歴を有さない群に比べて有意に血漿

MG 濃度が高値であった (703 ± 450 対 480 ± 289 , $P < 0.01$)。

【結 論】

LC-TOF-MS を用いた血漿 α オキソアルデヒド濃度の測定方法を確立した。血漿 MG, GO 濃度は CKD ステージすなわち腎障害度の進行とともに上昇していくことが示され, CKD 患者の CVD 合併症に MG が関与する可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

メチルグリオキサール (Methylglyoxal : MG), グリオキサール (Glyoxal : GO), 3-デオキシグルコソン (3-Deoxyglucosone : 3DG) などの α オキソアルデヒドは, 細胞や組織に対する直接的な傷害性を有しており, 糖化蛋白の前駆物質である。これらは糖尿病や腎不全患者での合併症形成に関わることが示唆されているが, 濃度測定の難しさから過去の臨床研究は限られており, 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) 患者における血中濃度や心血管疾患との関連については不明であった。中山は LC-TOF-MS (Liquid Chromatography-Time-of-Fight Mass Spectrometer : 液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析装置) を用いた α オキソアルデヒド測定系を新たに確立し, CKD 患者での血漿濃度を明らかにし, 心血管疾患との関連性について検討した。血漿 MG 濃度と GO 濃度はともに腎機能低下とともに上昇していた。一方, 3DG 濃度は腎障害度との関連はみられなかったが, 糖尿病患者で有意に濃度が上昇していた。また, CVD 既往歴のある患者群では既往歴を有さない群に比べて有意に血漿 MG 濃度が高値であった。

以上のように, 中山は LC-TOF-MS を用いた血漿 α オキソアルデヒド濃度の測定方法を確立。血漿 MG, GO 濃度は CKD ステージ, すなわち腎障害度の進行とともに上昇していくことを示した。また CKD 患者の CVD 合併症に MG が関与する可能性が示された。これらの知見は新規であり, 本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。